

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

tirzépatide

**MOUNJARO 2,5 mg, 5 mg,
7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg et
15 mg,**

solution injectable en stylo pré-rempli

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 17 juillet 2024

- Obésité
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5 \%$ de perte de poids à six mois).

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle recommandée par la HAS et du besoin médical dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, MOUNJARO (tirzépatide) est un traitement de seconde intention, en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5 \%$ de perte de poids à six mois), en association à un régime hypocalorique et à une activité physique, à réserver uniquement aux patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, population la plus à risque de complications liées à l'obésité.

En l'absence de donnée comparative robuste versus les autres analogues du GLP-1 indiqués dans l'obésité, WEGOVY (sémaglutide) ou SAXENDA (liraglutide), MOUNJARO (tirzépatide) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules.

La Commission recommande que le tirzépatide (MOUNJARO) ne soit prescrit qu'après avis d'un spécialiste dans la prise en charge de l'obésité.

Il est nécessaire d'évaluer l'efficacité du traitement au bout de 6 mois, et d'envisager un éventuel arrêt, notamment en cas de perte de poids inférieure à 5 %.

	→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement : En l'absence de donnée clinique pertinente, MOUNJARO (tirzépate) n'a pas de place dans la stratégie chez les patients ayant un IMC < 35 kg/m².
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT uniquement en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m² en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois). La Commission conditionne le maintien du SMR important à la réévaluation de MOUNJARO (tirzépate) sur la base des résultats de l'étude SURMOUNT-MMO évaluant l'effet de tirzépate sur la réduction la morbidité et de la mortalité à long terme chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité avec ou sans facteur de risque cardio-vasculaire (résultats disponibles en 2027). INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	MOUNJARO (tirzépate) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité du tirzépate par rapport au placebo sur des critères de perte de poids dans 4 études cliniques de phase III : • avec une variation moyenne de perte de poids après 72 semaines de traitement (co-critère de jugement principal), d'environ 3 % dans les groupes placebo, de -13 à -24 % dans les groupes tirzépate selon les doses et les études, • avec un pourcentage de patients ayant obtenu une réduction du poids corporel > 5 % après 72 semaines de traitement (co-critère de jugement principal) de 11 % à 30 % dans les groupes placebo et d'environ 95 % dans les groupes tirzépate tous dosages confondus dans les études SURMOUNT 1 à 3, • avec une variation moyenne de poids entre la semaine 36 et 88, allant de +15 % dans le groupe placebo à – 7 % dans le groupe tirzépate tous dosages dans l'étude SURMOUNT-4, – de l'absence de donnée démontrant un bénéfice clinique de MOUNJARO (tirzépate) sur des critères cliniquement pertinents tels que la morbi-mortalité cardiovasculaire, – du profil de tolérance du tirzépate qui apparaît favorable avec le recul limité des essais cliniques, caractérisé par des événements gastro-intestinaux, comme les analogues du GLP-1, – des incertitudes sur la tolérance du tirzépate au long terme, en lien notamment avec sa composante agoniste des récepteurs GIP, la surveillance de la survenue de cancers médullaires ou pancréatiques, de complications de la rétinopathie diabétique, – des comparaisons indirectes de faible niveau de preuve, ne permettant pas de situer MOUNJARO (tirzépate) par rapport au sémaglutide (WEGOVY) et de l'absence de donnée comparative versus SAXENDA (liraglutide), la Commission de la Transparence considère, qu'en l'état actuel du dossier, MOUNJARO (tirzépate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m², en cas d'échec de la prise en

	charge nutritionnelle bien conduite (< 5% de perte de poids à six mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.
Population cible	La population cible est estimée entre 1 050 000 et 2 100 000 patients.
Demande de données	Compte tenu des incertitudes sur les bénéfices de MOUNJARO (tirzépate) en termes de morbi-mortalité, la Commission réévaluera cette spécialité à la lumière des résultats de l'étude SURMOUNT-MMO évaluant l'effet de tirzépate sur la réduction la morbidité et de la mortalité à long terme chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité avec ou sans facteur de risque cardio-vasculaire (résultats disponibles en 2027, et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 4 ans à compter de la date du présent avis.
Recommandations particulières	➔ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament Afin de garantir un bon usage de MOUNJARO (tirzépate), la Commission propose que la prescription initiale soit réservée aux professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité des niveaux de recours 2 et 3, à savoir : – Le médecin spécialiste de l'obésité (médecin nutritionniste) et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité en lien avec les établissements de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisés en « gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition », – Les centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU). La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour MOUNJARO (tirzépate) dans cette indication.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	7
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1	Etude SURMOUNT-1 versus placebo	12
3.2.2	Etude SURMOUNT-2 versus placebo chez des patients diabétiques	15
3.2.3	Etude SURMOUNT-3 versus placebo, après un programme hygiéno-diététique intensif	19
3.2.4	Etude SURMOUNT-4 versus placebo	21
3.3	Profil de tolérance	24
3.4	Comparaisons indirectes	26
3.4.1	Comparaison des études SURMOUNT-1 et STEP-1	26
3.4.2	Comparaison des études SURMOUNT-2 et STEP-2 chez les patients diabétiques	27
3.5	Modification du parcours de soins	28
3.6	Programme d'études	28
4.	Discussion	29
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	32
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	32
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	32
5.3	Service Médical Rendu	32
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	33
5.5	Population cible	34
5.6	Demande de données	34
5.7	Autres recommandations de la Commission	35

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « MOUNJARO (tirzépatide) est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial : – $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obésité) ou – $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (par exemple, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, une maladie cardiovasculaire, un prédiabète ou un diabète de type 2). » Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : – « chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ et âgés ≤ 65 ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5\%$ de perte de poids à six mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique. » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
DCI (code ATC) Présentations concernées	Tirzépatide (A10BX16) MOUNJARO 2,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli – 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 0 6) MOUNJARO 5 mg solution injectable en stylo pré-rempli – 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 1 3) MOUNJARO 7,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli – 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 2 0) MOUNJARO 10 mg solution injectable en stylo pré-rempli – 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 3 7) MOUNJARO 12,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli – 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 5 1) MOUNJARO 15 mg solution injectable en stylo pré-rempli – 4 seringues préremplies en verre de 0,5 mL dans stylos pré-remplis jetables (CIP : 34009 302 616 6 8) MOUNJARO 2,5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli – 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 0 7) MOUNJARO 5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli – 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 1 4) MOUNJARO 7,5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli

	– 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 3 8) MOUNJARO 10 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli – 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 4 5) MOUNJARO 12,5 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli – 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 5 2) MOUNJARO 15 mg/dose KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli – 1 cartouche en verre multidose(s) de 2,4 mL dans un stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 929 7 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LILLY FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15 septembre 2022 (diabète de type 2) Date du rectificatif : 11 décembre 2023 (extension d'indication dans le contrôle du poids) Plan de gestion des risques Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	La dose initiale de tirzépate est de 2,5 mg une fois par semaine. Après 4 semaines, la dose doit être augmentée à 5 mg une fois par semaine. Si nécessaire, des augmentations de dose peuvent être effectuées par paliers de 2,5 mg après un minimum de 4 semaines à la dose en cours. Les doses d'entretien recommandées sont de 5 mg, 10 mg et 15 mg. La dose maximale est de 15 mg une fois par semaine. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un médicament utilisé dans le traitement du diabète.
Mécanisme d'action	Le tirzépate est un agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 à action prolongée. Les deux récepteurs sont exprimés sur les cellules endocrines α et β du pancréas, dans le cœur, le système vasculaire, les cellules immunitaires (leucocytes), les intestins et les reins. Les récepteurs du GIP sont également exprimés sur les adipocytes. De plus, les récepteurs du GIP et du GLP-1 sont exprimés dans des zones du cerveau importantes pour la régulation de l'appétit.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Aux Etats-Unis, ZEPBOUND (tirzépate) a l'AMM dans une indication superposable. – En Europe, MOUNJARO (tirzépate) n'est pas pris en charge en Allemagne et en Espagne (refus de prise en charge des médicaments anti-obésité). La prise en charge n'a pas été sollicitée en Italie, en Belgique,

	aux Pays-Bas. La prise en charge est en cours d'évaluation au Royaume-Uni.
Autres indications de l'AMM	MOUNJARO (tirzépatide) est également indiqué « chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : – en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications. – en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. » (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 10 juillet 2024. • Date d'adoption : 17 juillet 2024. – Contribution de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'Organisation mondiale de la santé définit le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse, qui nuit à la santé.

La classification révisée de l'International Classification of Diseases 11 (ICD-11)¹ définit le surpoids et l'obésité et l'évalue par l'indice de masse corporelle (IMC) qui est un marqueur de substitution de l'adiposité calculé selon le rapport poids (kg)/taille² (m²) :

- le surpoids est une affection caractérisée par une adiposité excessive. Pour les adultes, le surpoids (ou la pré-obésité) est défini par un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 25,00 et 29,99 kg/m² ;
- l'obésité est une maladie complexe chronique définie par une adiposité excessive qui peut affecter la santé. Il s'agit dans la plupart des cas d'une maladie multifactorielle due à des environnements obésogènes, à des facteurs psychosociaux et à des variantes génétiques. Des facteurs étiologiques majeurs isolés peuvent être identifiés et entraîner une prise de poids (médicaments, maladies aggravées par l'obésité, immobilisation, actes iatrogéniques, maladie monogénique/syndrome génétique). Chez l'adulte, l'obésité se définit par un IMC supérieur ou égal à 30,00 kg/m².

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'obésité est une maladie chronique dont l'excès de poids augmente la morbidité. La mortalité totale augmente avec l'indice de masse corporelle (IMC) essentiellement à partir d'un IMC $\geq$ 28 kg/m², sauf pour les patients âgés. Il faut souligner l'intérêt de la perte de poids chez des personnes avec obésité pour réduire les comorbidités associées. Ainsi, une perte de poids de 5 % à 10 % diminue le risque d'apparition du diabète de type 2².

¹ Organisation mondiale de la santé. Classification internationale des maladies onzième révision : 5B80.0 Surpoids - 5B81 Obésité ICD-11 (who.int)

² Haute Autorité de santé. Recommandations de bonnes pratiques « Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours ». Septembre 2011. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_27_surpoids_obesite_adulte_v5_pao.pdf

L'obésité est presque quatre fois plus fréquente pour les populations défavorisées socialement par rapport aux populations les plus favorisées, ceci quel que soit l'indicateur utilisé : profession, niveau d'études ou revenu du foyer, et cela de façon plus marquée chez les femmes. La dégradation de la position sociale et la désocialisation des personnes joueraient un rôle aggravant dans l'obésité³. Les situations de surpoids ou d'obésité sont plus fréquentes lorsque la personne de référence du ménage n'a pas de diplôme ou un diplôme inférieur au baccalauréat^{4,5}

Épidémiologie

Selon les données de l'étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (ESTEBAN) de Santé Publique France, la prévalence de l'obésité chez les 18-74 ans s'élevait à 17,2 % [15,2-19,3] en 2015⁶. La répartition de la prévalence par classe d'IMC est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Classification de l'obésité selon l'IMC d'après l'OMS, 2003 et prévalence de l'obésité (modérée, sévère et massive) dans la population générale selon l'étude Obépi, 2020

Classification	Prévalence dans la population adulte	Part au sein de la population de personnes avec un IMC > 30 kg/m2
Obésité grade I (modérée)	11,9 %	70,0 %
Obésité grade II (sévère)	3,1 %	18,2 %
Obésité grade III (massive)	2,0 %	11,8 %
Obésité toutes classes confondues	17,0 %	100 %

Aujourd'hui, près de 8,5 millions de Français sont en situation d'obésité, soit une hausse de la prévalence de cette maladie chronique de 13 % depuis 2012, et même de 66 % pour les formes les plus sévères⁷.

Prise en charge actuelle

L'objectif de la prise en charge de l'obésité ne se résume pas à un objectif pondéral, mais concerne aussi l'amélioration des comorbidités, des facteurs de risque, de la qualité de vie et de la mobilité^{8,9}.

Les recommandations françaises et internationales s'accordent sur le fait que la prise en charge de l'obésité doit être globale, pluridisciplinaire et sur le long terme. La prise en charge médicale du surpoids et de l'obésité de l'adulte de premier recours s'appuie sur une prise en charge active pluridisciplinaire avec un suivi régulier et prolongé d'au moins deux ans, l'éducation thérapeutique du patient, l'accompagnement diététique, l'activité physique et l'accompagnement psychologique. Il s'agit de modifications du mode de vie (diététique et activité physique).

En cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), notamment sur le comportement alimentaire et sous réserve de l'implication du patient dans les soins, il pourra être proposé un traitement médicamenteux par analogue du GLP-1 indiqué dans l'obésité chez les patients en situation d'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3⁸. Il pourra être prescrit

³ Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France. Rapport 2017. Paris: DREES; 2017. <https://drees.solidaritesante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Rapport-ESPF2017.pdf>

⁴ Verdot C, Torres M, Salanave B, Deschamps V. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. Bull Epidemiol Hebdo 2017;(13):234- 41.

⁵ Guide du parcours de soins : surpoids et obésité de l'adulte – Haute Autorité de Santé - février 2024

⁶ Santé publique France. Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (ESTEBAN 2014-2016). Volet nutrition. Chapitre corpulence. Saint-Maurice: SPF; 2017. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=10852

⁷ Enquête Obépi 2020

⁸ Recommandation HAS • Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux • juin 2022. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf

⁹ Haute Autorité de santé. Chirurgie de l'obésité chez l'adulte : prise en charge préopératoire minimale. Novembre 2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport_obesite_2017.pdf

d'emblée chez les patients dont l'obésité compromet leur autonomie ou entraîne une altération sévère de la fonction d'un organe, et pour lesquels les changements du mode de vie sont limités⁸. WEGOVY (sémaglutide) est un traitement de seconde intention en association à un régime hypocalorique et à une activité physique, à réserver uniquement aux patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ et âgés ≤ 65 ans.

Le traitement chirurgical de l'obésité n'est proposé qu'en seconde intention, après échec du traitement médical bien conduit, chez des adultes avec un IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$ ou avec un IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$ associé à des comorbidités. Il consiste à modifier l'anatomie du système digestif. Le traitement chirurgical de l'obésité intervient donc en dernier recours.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
WEGOVY (sémaglutide) NOVO NORDISK	WEGOVY est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de : – $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obésité), ou – $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ à $< 30 \text{ kg/m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire	Inscription 14/12/2022	SMR important ¹⁰ uniquement chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ et âgés ≤ 65 ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5\%$ de perte de poids à six mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.	ASMR V dans la stratégie de prise en charge
SAXENDA (liraglutide) NOVO NORDISK	SAXENDA est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obésité), ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.	Non évalué		

WEGOVY (sémaglutide), dont l'AMM date du 7 janvier 2022, n'est, à ce jour, pas pris en charge. Il a fait l'objet d'un accès précoce post-AMM en date du 21/07/2022¹¹, puis d'un retrait, à la demande du

¹⁰ La Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la soumission des résultats de l'étude de phase III SELECT évaluant le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients en situation de surpoids ou d'obésité ayant déjà présenté des événements cardiovasculaires (résultats disponibles au premier trimestre 2024).

¹¹ Décision n°2022.0277/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité WEGOVY.

laboratoire, de cet accès précoce en date du 27/09/2023¹². A noter que WEGOVY (sémaglutide) n'était pas disponible à la date de réalisation des études de MOUNJARO (tirzépate) compte tenu d'un développement concomitant.

SAXENDA (liraglutide), dont l'AMM date du 23 mars 2015, n'a pas été évalué par la CT, n'est pas pris en charge, mais il est recommandé s'agissant d'un analogue du GLP-1.

Bien que disposant d'une AMM dans l'indication « en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ou du surpoids ($\text{IMC} \geq 28 \text{ kg/m}^2$) associé à des facteurs de risque », XENICAL (orlistat) n'est pas retenu comme un CCP dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « chez les patients obèses de moins de 60 ans présentant un syndrome métabolique défini selon les critères de la NCEP ATP III, et dont les anomalies biologiques se situent au-dessous des seuils d'intervention médicamenteuse pour chaque facteur de risque considéré individuellement » (avis du 19/07/2006¹³).

➔ Traitements non-médicamenteux

Quelle que soit la technique utilisée, la chirurgie bariatrique est un traitement efficace, avec une perte de poids entre 20 à 40 %¹⁴ qui se maintient à long terme. Ces techniques peuvent être associées à des complications chirurgicales et fonctionnelles ainsi qu'à des carences nutritionnelles¹⁵. La chirurgie bariatrique n'est pas indiquée chez tous les patients du fait de ses risques (selon l'âge, l'état de santé physique ou psychologique) et ses résultats sont très variables d'un patient à l'autre avec environ un tiers de patients en échec à long terme¹⁶.

La chirurgie bariatrique n'est donc pas considérée comme un CCP de MOUNJARO (tirzépate).

2.2 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert à disposer de traitements médicamenteux dans la prise en charge des patients atteints d'obésité ayant démontré une efficacité sur des critères de morbi-mortalité et bien tolérés.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de MOUNJARO (tirzépate) dans le traitement des patients en situation d'obésité ou de surpoids avec une comorbidité repose sur quatre études de phase

¹² Décision n° 2023.0358/DC/SEM du 27 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant retrait de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité WEGOVY.

¹³ Avis de la Commission de la Transparence relatif à XENICAL (orlistat) – 19/07/2006. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-2826_xenical.pdf

¹⁴ Arterburn D, Wellman R, Emiliano A, Smith SR, Odegaard AO, Murali S, Williams N, Coleman KJ, Courcoulas A, Coley RY, Anau J, Pardee R, Toh S, Janning C, Cook A, Sturtevant J, Horgan C, McTigue KM; PCORnet Bariatric Study Collaborative. Comparative Effectiveness and Safety of Bariatric Procedures for Weight Loss: A PCORnet Cohort Study. Ann Intern Med. 2018 Dec 4;169(11):741-750. doi: 10.7326/M17-2786. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30383139; PMCID: PMC6652193

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Chirurgie de l'obésité. Juillet 2009. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure_obesite_patient_220909.pdf

¹⁶ Ansari Ob surg 2021

III (SURMOUNT 1, 2, 3 et 4) de supériorité versus placebo, réalisées chez 3 141 patients ayant reçu au moins une dose de tirzépate :

- **Etude SURMOUNT-1¹⁷, contrôlée versus placebo**, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 2 539 patients en situation de surpoids ou d'obésité dont l'objectif était de démontrer l'efficacité de tirzépate 10 mg et 15 mg en termes de variation relative moyenne du poids (%) et de pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids $\geq 5\%$ à 72 semaines par rapport à la randomisation.
- **Etude SURMOUNT-2¹⁸ chez le patient diabétique de type 2, contrôlée versus placebo**, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 938 patients diabétiques de type 2 en situation de surpoids ou d'obésité dont l'objectif était de démontrer l'efficacité de tirzépate 10 mg et 15 mg en termes de variation relative moyenne du poids (%) et de pourcentage de patients atteignant une perte de poids $\geq 5\%$ à la semaine 72 par rapport à la randomisation
- **Etude SURMOUNT-3¹⁹ après un programme hygiéno-diététique intensif, contrôlée versus placebo**, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 938 patients diabétiques de type 2 en situation de surpoids ou d'obésité, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité de tirzépate à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) en termes de variation relative moyenne du poids (%) et de pourcentage de patients atteignant une perte de poids $\geq 5\%$ à la semaine 72 par rapport à la randomisation.
- **Etude SURMOUNT-4 (maintien de la perte du poids), contrôlée versus placebo**, randomisée, d'une durée totale de 88 semaines avec une période en ouvert de 36 semaines puis une période en double-aveugle de 52 semaines, réalisée chez 783 patients en situation de surpoids ou d'obésité et dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité de tirzépate à la dose maximale tolérée (10 mg ou 15 mg) en termes de variation relative moyenne du poids (%) à la semaine 52 par rapport à la randomisation.

En l'absence de comparaison directe possible en raison d'un développement concomitant, le laboratoire a également fourni les données issues de deux comparaisons indirectes entre les résultats des études SURMOUNT 1 et SURMOUNT-2 avec MOUNJARO (tirzépate), et ceux des études STEP-1 et STEP-2 avec WEGOVY (sémaglutide).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

	SURMOUNT-1	SURMOUNT-2	SURMOUNT-3	SURMOUNT-4
N	2539	938	579	670
Schéma de l'étude	Etude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles	Etude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles	Etude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles	Etude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles
Profil des patients	Patients adultes non diabétiques, en situation d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m ²) avec $\geq$	Patients adultes avec un diabète de type 2, en situation d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m ²)	Patients adultes non diabétiques, en situation d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m ²) avec $\geq$	Patients adultes non diabétiques, en situation d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m ²) avec $\geq$

¹⁷ Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):205–16.

¹⁸ Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, Roux CW le, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet [Internet]. 2023 Jun 26 [cited 2023 Jun 29];0(0)

¹⁹ Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. Nat Med [Internet]. 15 oct 2023 [cité 25 oct 2023];

	1 comorbidité à savoir une hypertension, une dyslipidémie, une apnée obstructive du sommeil ou une pathologie CV		1 comorbidité à savoir une hypertension, une dyslipidémie, une apnée obstructive du sommeil ou une pathologie CV après une intervention intensive sur le mode de vie de 12 semaines	1 comorbidité à savoir une hypertension, une dyslipidémie ou une pathologie CV
Critère de jugement principal	Variation moyenne du poids ET pourcentage de patients atteignant une réduction du poids $\geq 5\%$, après 72 semaines de traitement par rapport à la randomisation (ITTm)	Variation moyenne du poids ET pourcentage de patients atteignant une réduction du poids $\geq 5\%$, après 72 semaines de traitement par rapport à la randomisation (ITTm).	Variation moyenne du poids ET pourcentage de patients atteignant une réduction du poids $\geq 5\%$, après 72 semaines de traitement par rapport à la randomisation (ITTm).	Variation moyenne du poids entre la semaine 36 et la semaine 88 (en %)

3.2.1 Etude SURMOUNT-1 versus placebo

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance du tirzépatide chez 2 539 patients adultes en situation d'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou de surpoids ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) associé à au moins une comorbidité liée au poids (diabète exclu) à savoir une hypertension, une dyslipidémie, une apnée obstructive du sommeil ou une pathologie cardio-vasculaire.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 72 semaines avec un suivi ouvert de la tolérance de 4 semaines supplémentaires.

L'étude a débuté le 4 décembre 2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 10 juin 2022.

Traitements reçus

Un total de 2539 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1 :1 :1) entre 4 groupes parallèles pour recevoir, par voie sous cutanée et une fois par semaine :

- Groupe TZP 5 mg : tirzépatide 5 mg (n=630)
- Groupe TZP 10 mg : tirzépatide 10 mg (n=636)
- Groupe TZP 15 mg : tirzépatide 15 mg (n=630)
- Groupe Placebo : placebo injectable (n=643)

Les patients étaient traités pendant 72 semaines. Compte-tenu des schémas d'escalade de dose, réalisés selon la posologie de l'AMM, les patients étaient traités par la dose attribuée à leur groupe pendant 52 semaines pour le groupe TZP 15 mg, 60 semaines pour le groupe TZP 10 mg, et 68 semaines pour le groupe TZP 5 mg.

Population de l'étude

Les patients étaient âgés en moyenne de 44,9 ans, avec 94 % des patients âgés de moins de 65 ans ; la majorité d'entre eux était des femmes (67,5 %). Les patients avaient un poids moyen de 104,8 kg, un IMC moyen de $38,0 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$, et un tour de taille moyen de 114,1 cm. A la randomisation, 40,6 % des patients étaient prédiabétiques. L'obésité était diagnostiquée depuis $14,4 \pm 10,8$ ans. Concernant les comorbidités associées, 32,3 % des patients avaient de l'hypertension et 29,8 % avaient une dyslipidémie.

Au total, 2 289 (90,2 %) patients ont eu recours à au moins un traitement concomitant pendant la période en double aveugle, dont 757 (29,8 %) patients recevaient au moins un traitement anti-hypertenseur, 429 (16,9 %) patients recevaient au moins un traitement hypolipémiant à la randomisation. Si les patients développaient un diabète au cours de l'étude, l'initiation de thérapies antidiabétiques était autorisée, excepté les inhibiteurs de la DPP-4 et les agonistes des récepteurs du GLP-1.

Dans le groupe placebo, 26,4 % (n=170) des patients, et 15 % (n=289) des patients des groupes TZP 5 mg, 10 mg et 15 mg ont arrêté le traitement et 23 % (n=148) des patients du groupe placebo et 11 % (n=207) des patients des groupes TZP 5 mg, 10 mg, 15 mg ont abandonné l'étude. Les causes majoritaires étaient le retrait du consentement, pour événements indésirables ou des patients perdus de vue.

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux étaient la variation moyenne de poids corporel à la semaine 72 et le pourcentage de patients ayant perdu ≥ 5 % de leur poids initial, chez les patients recevant le tirzépate 10 mg ou le tirzépate 15 mg.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

- Variation moyenne du poids pour TZP 10 mg et 15 mg groupés à S20 ;
- Variation moyenne du poids et pourcentage de patients atteignant une réduction du poids ≥ 5 % pour TZP 5 mg à S72 ;
- Pourcentage de patients atteignant une réduction du poids ≥ 10 %, ≥ 15 %, ≥ 20 % pour TZP 10 mg et/ou 15 mg à S72 ;
- Variation moyenne du tour de taille pour TZP 10 mg et/ou 15 mg à S72 ;
- Variation moyenne du score SF-36v2 (sous score relatif à la fonction physique), (données groupées pour TZP 10 mg et 15 mg uniquement) à S72 ;
- Variation moyenne des paramètres lipidiques (triglycérides, HDL-c et non-HDL-c) (%), de la pression artérielle systolique (mmHg) et de l'insulinémie à jeun (%) (données groupées pour TZP 5 mg, 10 mg et 15 mg pour tous ces critères) à S72.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

Variation moyenne de poids corporel à S72 évaluée sur la population ITTm

Le tirzépate au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du poids à la semaine 72 :

- Dans le groupe placebo, le poids moyen a diminué de -2,4 %, passant de 104,8 à 102,4 kg,
- Dans le groupe tirzépate 10 mg, le poids moyen a diminué de -21,4 %, passant de 105,9 à 82,6 kg, soit une différence de la moyenne des moindres carrés versus placebo de -18,9 % (IC 95 % [-20,0 ; -17,8], $p < 0,001$)
- Dans le groupe tirzépate 15 mg, le poids moyen a diminué de -22,5 %, passant de 105,5 à 81,2 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -20,1 % (IC 95 % [-21,2 ; -19,0], $p < 0,001$)

Pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids ≥ 5 % à S72 évaluée sur la population ITTm

Le tirzépate au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids ≥ 5 % après 72 semaines de traitement, avec 27,9 % des patients du groupe placebo, 96,2 % des patients du groupe tirzépate 10 mg, soit un OR = 73,6 IC95% [47,0 ; 115,4] p<0,001 et 96,3 % des patients du groupe tirzépate 15 mg, soit un OR de 75,5 (IC 95 % [47,9 ; 119,0], p<0,001).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Variation moyenne du poids pour TZP 10 mg et 15 mg groupés à S20

Après 20 semaines de traitement, le poids moyen a diminué de -2,5 kg dans le groupe placebo (n=584), et de -13,2 kg dans le groupe tirzépate 10 mg ou 15 mg regroupés (n=1154), soit une différence moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -10,7 (IC 95 % [- 11,2 ; - 10,1] p<0,001).

Variation moyenne du poids et pourcentage de patients atteignant une réduction du poids ≥ 5 % pour TZP 5 mg à S72

Le tirzépate 5 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du poids à la semaine 72. Dans le groupe placebo, le poids moyen a diminué de -2,4 % et dans le groupe tirzépate 5 mg, le poids moyen a diminué de -16 %, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -13,5 % (IC 95 % [-14 ,6 ; -12,5], p<0,001)

Après 72 semaines de traitement, 27,9 % des patients du groupe placebo et 89,4 % des patients du groupe tirzépate 5 mg ont perdu ≥ 5 % de leur poids initial, soit un OR=24,0 IC95% [17,4 ; 33,0], p<0,001.

Pourcentage de patients atteignant une réduction du poids ≥ 10 %, ≥ 15 %, ≥ 20 % pour TZP 10 mg et/ou 15 mg à S72 (tableau 3)

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement de réduction de poids de ≥ 10 %, ≥ 15 % et ≥ 20 % - Etude SUR-MOUNT -1

	Groupe Placebo N = 643	Groupe TZP 10 mg N = 636	Groupe TZP 15 mg N = 630
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 10 %			
Données disponibles à la semaine 72 (données imputées)	635	629	625
% de patients avec une réduction de poids ≥ 10 %	13,5	85,9	90,1
Odds Ratio	-	44,2	65,6
IC95%	-	31,8 ; 61,5	45,9 ; 93,8
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 15 %			
% de patients avec une réduction de poids ≥ 15 %	6,0	73,6	78,2
Odds Ratio	-	51,8	66,6
IC95%	-	35,4 ; 75,9	45,2 ; 98,2
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 20 %			
% de patients avec une réduction de poids ≥ 20 %	1,3	55,5	62,9
Odds Ratio	-	109,5	150,6

IC95%	-	54,5 ; 219,8	74,9 ; 303,0
p-value pour le test de supériorité versus placebo		<0,001	<0,001

Variation moyenne du tour de taille pour TZP 10 mg et 15 mg à S72

La réduction moyenne de tour de taille a été de -3,4 cm dans le groupe placebo, de -19,4 cm dans le groupe TZP 10 mg, soit une différence moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -16 (IC95 % [-17,2 ; -14,9], $p < 0,001$) et de -19,9 cm dans le groupe TZP 15 mg, soit une différence moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -16,5 (IC95 % [-17,7 ; -15,4], $p < 0,001$).

Variation moyenne des paramètres lipidiques sanguins pour TZP 5 mg, 10 mg et 15 mg groupés à S72

La variation moyenne des triglycérides a été de - 27,6 % soit - 35,5 mg/dL dans le groupe TZP (5 mg, 10 mg et 15 mg groupés) et de - 6,3 % soit - 8,1 mg/dL dans le groupe placebo, soit une différence moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -22,7 (IC95 % [- 25,6 ; -19,8], $p < 0,001$).

La variation moyenne des HDL-cholestérol a été de 7,9 % soit 3,7 mg/dL dans le groupe TZP (5 mg, 10 mg et 15 mg groupés) et de 0,3 % soit 0,1 mg/dL dans le groupe placebo, soit une différence moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de 7,65 (IC95 % [5,9 ; 9,5] $p < 0,001$).

La variation moyenne des non-HDL cholestérol était de - 11,3 % soit -15,6 mg / dL dans le groupe TZP (5 mg, 10 mg et 15 mg groupés) et de - 1,8 % soit - 2,5 mg / dL dans le groupe placebo soit une différence moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -9,73 (IC95 % [- 11,7 ; - 7,7] $p < 0,001$).

Variation moyenne de la pression artérielle systolique pour TZP 5 mg, 10 mg et 15 mg groupés à S72

La diminution moyenne de la pression artérielle systolique a été de -8,1 mmHg dans le groupe TZP 5 mg / 10 mg / 15 mg et de -1,3 mmHg pour le groupe placebo, soit une différence moyenne par la méthode des moindres carrées versus placebo de -6,8 (IC 95 % [- 7,9 ; - 5,7] $p < 0,001$).

Variation moyenne des taux d'insuline pour TZP 5 mg, 10 mg et 15 mg groupés à S72

La variation moyenne du taux d'insuline a été de - 9,7 % dans le groupe placebo et de - 46,9 % dans le groupe TZP 5 mg / 10 mg / 15 mg, soit une différence moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -41,2 (IC95 % [- 44,9 ; - 37,3] $p < 0,001$).

3.2.2 Etude SURMOUNT-2 versus placebo chez des patients diabétiques

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance du tirzépate chez 938 patients adultes ayant un DT2, en situation d'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou de surpoids ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$).

La durée de la phase randomisée en double aveugle de l'étude était de 72 semaines avec un suivi ouvert de la tolérance de 4 semaines supplémentaires.

L'étude a débuté le 29 mars 2021 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 16 mars 2023.

Traitements reçus

Un total de 938 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1 :1) entre 3 groupes parallèles pour recevoir, par voie sous cutanée et une fois par semaine :

- Groupe TZP 10 mg : tirzépate, 10 mg (n=312)
- Groupe TZP 15 mg : tirzépate, 15 mg (n=311)
- Groupe Placebo : placebo injectable (n=315)

Population de l'étude

Les patients étaient en moyenne âgés de 54,2 ans, avec 82,4 % des patients âgés de moins de 65 ans et il y avait autant d'hommes que de femmes inclus. Les patients avaient un poids moyen de 100,7 kg, un IMC moyen de $36,1 \pm 6,6$ kg/m² et un tour de taille moyen de 114,9 cm. Le diabète était diagnostiqué depuis $8,5 \pm 6,5$ ans et l'obésité depuis $17,7 \pm 11,5$ ans. L'HbA1c moyenne était de 8,0 (0,9) %. Concernant les comorbidités associées, 66 % des patients avaient de l'hypertension, 61 % avaient une dyslipidémie.

Au total, 929 (99 %) patients ont eu recours à un traitement concomitant pendant la période en double aveugle. Un total de 598 (63,8 %) patients recevaient au moins un traitement anti-hypertenseur à la randomisation : les classes les plus utilisées étaient les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et un dérivé de la dihydropyridine ; 486 (51,8 %) étaient traités par au moins un traitement hypolipémiant : une statine, un fibraté ou un autre agent hypolipémiant. Au total, une majorité de patients avaient un seul traitement contre le diabète (53,8 % n=505), et 32,2 % (n=302) avaient 2 traitements antidiabétiques. Les principaux traitements étaient la metformine (88,7 %), des sulfonylurées (26,7 %), des inhibiteurs du SGLT2 (20,4 %), et des thiazolidinediones (3,5 %).

Dans le groupe placebo, 14,9 % (n=47) des patients, et respectivement 9,3 % et 13,8 % des patients des groupes TZP 10 mg et 15 mg ont arrêté le traitement ; et 10,8 % (n=34) des patients du groupe placebo et respectivement 5,1 % (n=16) et 9,3 % (n=29) des patients des groupes TZP 10 mg, 15 mg ont interrompu leur participation à l'étude. Les causes majoritaires ont été le retrait du consentement, pour événements indésirables ou des patients perdus de vue.

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux étaient la variation du poids corporel et le pourcentage de patients ayant perdu > 5 % de leur poids corporel, à la semaine 72, chez les patients recevant le tirzépate 10 mg ou le tirzépate 15 mg.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient, à la semaine 72 :

- Pourcentage de patients atteignant une réduction du poids ≥ 10 %, ≥ 15 % et 20 % ;
- Variation moyenne d'HbA1c ;
- Pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7%, $\leq 6,5\%$, < 5,7% ;
- Variation moyenne du tour de taille ;
- Variation moyenne des paramètres lipidiques (triglycérides, HDL-c et non HDL-c à jeun) (données groupées pour TZP 10 mg et 15 mg) ;
- Variation moyenne de la pression artérielle systolique (données groupées pour TZP 10 mg et 15 mg).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

Variation moyenne de poids corporel pour TZP 10 mg et 15 mg à S72, population en intention de traiter modifiée (ITTm)

Le tirzépatiside au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du poids à la semaine 72 :

- Dans le groupe placebo, le poids moyen a diminué de -3,3 %, passant de 101,7 à 97 kg,
- Dans le groupe tirzépatiside 10 mg, le poids moyen a diminué de -13,4 %, passant de 101,1 à 87,3 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -10,1 % (IC 95 % [-11,5; - 8,8], p<0,001)
- Dans le groupe tirzépatiside 15 mg, le poids moyen a diminué de -15,7 %, passant de 99,5 à 84,1 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de - 12,4 % (IC 95 % [-13,7;-11,0], p<0,001)

Pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids ≥ 5 % à S72, population en intention de traiter modifiée (ITTm)

Le tirzépatiside au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids ≥ 5 % après 72 semaines de traitement, avec 30,6 % des patients du groupe placebo, 81,6 % des patients du groupe tirzépatiside 10 mg, soit un OR = 10,8, IC95% [7,3 ; 15,8] p<0,001 et 86,4 % des patients du groupe tirzépatiside 15 mg, soit un OR de 15,3 (IC 95 % [10,1 ; 23,1], p<0,001).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Les résultats sur les critères de jugement secondaires d'intérêt clinique sont présentés dans le tableau 4 :

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugement secondaires - Etude SURMOUNT-2

	Groupe Placebo N = 315	Groupe TZP 10 mg N = 312	Groupe TZP 15 mg N = 311
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 10 %			
Données disponibles à la semaine 72 (données imputées)	311	309	309
% de patients avec une réduction de poids ≥ 10 %	8,7	63,4	69,6
Odds Ratio	-	21,0	27,5
IC95%	-	13,1 ; 33,6	17,0 ; 44,4
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 15 %			
% de patients avec une réduction de poids ≥ 15 %	2,6	41,4	51,8
Odds Ratio	-	28,4	43,6
IC95%	-	(13,8 ; 58,3)	(21,2 ; 89,7)
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 20 %			
% de patients avec une réduction de poids ≥ 20 %	1,0	23,0	34,0
Odds Ratio	-	28,5	49,7
IC95%	-	9,7 ; 83,7	17,0 ; 144,9
p-value pour le test de supériorité versus placebo		<0,001	<0,001

Variation moyenne d'HbA1c à S72

HbA1c moyenne à la randomisation (écart-type)	8,0 (0,8)	8,0 (0,8)	8,1 (1,0)
HbA1c moyenne à la semaine 72 (écart-type)	7,2 (1,0)	5,8 (0,8)	5,7 (0,8)
Variation moyenne des moindres carrés à S72 par rapport à la randomisation, %	- 0,2 (0,1)	- 2,1 (0,1)	- 2,2 (0,1)
Différence de la moyenne des moindres carrés		- 2,0	- 2,1
IC95%	-	- 2,2 ; - 1,8	- 2,2 ; - 1,9
p-value pour le test de supériorité versus placebo		<0,001	<0,001

Pourcentage de patients ayant une HbA1c < 7 % à la semaine 72

Données disponibles à la semaine 72 (données imputées)	290	301	300
% de patients avec HbA1c < 7 % à la semaine 72	29,3	90,0	90,7
Odds Ratio	-	28,0	34,2
IC95%	-	(17,2 ; 45,6)	(20,3 ; 57,7)

Pourcentage de patients ayant une HbA1c < 6,5 % à la semaine 72

% de patients avec HbA1c < 6,5 % à la semaine 72	15,5	84,1	86,7
Odds Ratio	-	42,1	58,7
IC95%	-	(25,6 ; 69,7)	(34,3 ; 100,4)

Pourcentage de patients ayant une HbA1c < 5,7 % à la semaine 72

% de patients avec HbA1c < 5,7 % à la semaine 72	2,8	50,2	55,3
Odds Ratio	-	42,6	54,3
IC95%	-	(20,5 ; 88,5)	(26,00 ; 113,4)
p-value pour le test de supériorité versus placebo		<0,001	<0,001

Variation moyenne du tour de taille à S72

Tour de taille moyen à la randomisation (écart-type)	116,1 (15,7)	114,3 (14,1)	114,6 (13,1)
Tour de taille moyen à la semaine 72 (écart-type)	111,4 (15,7)	103,4 (14,0)	101,2 (14,2)
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	- 3,4 (0,5)	- 11,2 (0,5)	- 13,8 (0,5)
Différence de la moyenne des moindres carrés	-	- 7,8	- 10,4
IC95%	-	- 9,2 ; - 6,4	- 11,8 ; - 8,9
p-value pour le test de supériorité versus placebo	-	< 0,001	< 0,001

Résultats groupés TZP 10 et 15 mg

	Placebo n=315	TZP 10 et 15 mg
--	---------------	-----------------

Variation moyenne du taux de triglycérides à S72

Taux de TG moyen à la randomisation	165,5 (4,8)	160,7 (3,3)
Taux de TG moyen à 72 semaines	152,7 (3,8)	115,7 (2,0)
Variation moyenne des moindres carrés (%) (erreur standard)	- 5,8 (2,3)	- 28,6 (1,2)
Différence de la moyenne des moindres carrés	-	- 24,2 (2,3)
IC95,0%	-	- 28,6 ; - 19,6
p-value pour le test de supériorité versus placebo		< 0,001

Variation du taux de HDL-cholestérol

Taux moyen de HDL-c à la randomisation	42,7 (0,6)	42,7 (0,5)
Taux moyen de HDL-c à 72 semaines	43,2 (0,5)	46,3 (0,3)

Variation moyenne des moindres carrés (%)	1,1 (1,0)	8,2 (0,8)
Différence de la moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-	7,0 (1,4)
IC95,0%	-	4,4 ; 9,7
p-value pour le test de supériorité versus placebo	-	< 0,001

Variation de la pression artérielle systolique (mmHg)

PAS moyenne à la randomisation (écart-type)	131,1 (11,8)	130,3 (12,2)
PAS moyenne à la semaine 72 (écart-type)	130,0 (13,1)	123,5 (14,0)
Variation moyenne (écart-type)	- 1,2 (13,6)	- 6,9 (13,9)
Variation moyenne des moindres carrés (erreur standard)	- 1,0 (0,74)	- 7,2 (0,5)
Différence de la moyenne des moindres carrés	-	- 6,2
IC95%	-	- 8,0 ; - 4,4
p-value de supériorité versus placebo	-	< 0,001

3.2.3 Etude SURMOUNT-3 versus placebo, après un programme hygiéno-diététique intensif

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance du tirzépate chez 579 patients adultes non diabétiques, en situation d'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou de surpoids ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) avec ≥ 1 comorbidité à savoir une hypertension, une dyslipidémie, une apnée obstructive du sommeil ou une pathologie CV après une intervention intensive sur le mode de vie de 12 semaines.

L'étude comprenait une période de 12 semaines en ouvert avec une modification intensive du mode de vie (comprenant un régime et une augmentation de l'activité physique), une phase randomisée, en double aveugle, de 72 semaines puis un suivi en ouvert de la tolérance de 4 semaines supplémentaires.

L'étude a débuté le 29 mars 2021 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 13 juillet 2023.

Traitements reçus

Un total de 579 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) en 2 groupes parallèles pour recevoir, par voie sous cutanée et une fois par semaine :

- Groupe TZP 10 mg ou 15 mg: tirzépate 10 mg ou 15 mg, (n=287)
- Groupe Placebo : placebo injectable (n=292)

A la suite de la première période de 12 semaines en ouvert, les patients ayant perdu plus de 5 % de leur poids corporel pouvaient débuter la période de traitement randomisée en double-aveugle de 72 semaines qui permettait une administration de TZP d'au moins 52 semaines à la dose maximale tolérée.

Population de l'étude

Les patients étaient âgés en moyenne de 45,6 ans, avec 93,6 % des patients âgés de moins de 65 ans ; la majorité d'entre eux était des femmes (62,9 %). Le poids moyen était de 101,9 kg, l'IMC moyen de $35,9 \pm 6,2 \text{ kg/m}^2$, et le tour de taille moyen de 109,5 cm. Concernant les comorbidités associées, 34,2 % des patients avaient de l'hypertension et 26,3 % avaient une dyslipidémie.

Au total, 519 (89,6 %) patients ont eu recours à au moins un traitement concomitant pendant la période en double aveugle. Un total de 179 (30,9 %) patients recevaient au moins un traitement anti-hypertenseur à la randomisation : les classes les plus utilisées étaient les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou un thiazide ; au total, 85 (14,7 %) patients recevaient au moins un traitement hypolipémiant à la randomisation : une statine, un fibrate ou un autre agent hypolipémiant.

Au cours de la période de 12 semaines en ouvert, 227 patients (28,2 %) ont arrêté l'étude. Parmi eux, 141 patients (17,5 %) ont arrêté car ils n'avaient pas atteint le critère permettant la randomisation (perte de poids ≥ 5 %). Dans le groupe placebo, 30,5% (n=89) des patients, et 21,3 % (n=61) des patients des groupes TZP 10 mg et 15 mg ont arrêté le traitement ; et 22,3 % (n=65) des patients du groupe placebo et 12,2 % (n=35) des patients des groupes TZP 5 mg, 10 mg, 15 mg ont interrompu leur participation à l'étude. Les causes majoritaires étaient le retrait du consentement, des événements indésirables ou des patients perdus de vue.

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux étaient la variation moyenne de poids corporel à la semaine 72 et le pourcentage de patients ayant perdu ≥ 5 % de leur poids initial, chez les patients recevant le tirzépate 10 mg ou le tirzépate 15 mg (données groupées).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

- Pourcentage de patients à 72 semaines qui ont maintenu ≥ 80 % de la perte de poids obtenue pendant la première période de 12 semaines de modification du mode de vie,
- Pourcentage de patients atteignant une réduction du poids ≥ 10 %, ≥ 15 % et 20 % à 72 semaines par rapport à la randomisation ;
- Variation moyenne du tour de taille à 72 semaines par rapport à la randomisation

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

Variation moyenne de poids corporel à S72, population en intention de traiter modifiée (ITTm)

Le tirzépate aux dosages de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du poids à la semaine 72. Dans le groupe placebo le poids moyen a augmenté de 3,3 %, passant de 101,3 à 105,1 kg, et dans le groupe tirzépate 10 et 15 mg, le poids moyen a diminué de -21 %, passant de 102,3 à 80,1 kg soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -24,5 (IC95 % [-26,1 ; -22,8], $p < 0,001$).

Pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids ≥ 5 % à S72, population en intention de traiter modifiée (ITTm)

Le tirzépate aux dosages de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids ≥ 5 % après 72 semaines de traitement, avec 10,7 % des patients du groupe placebo versus 94,4 % des patients du groupe tirzépate 10 mg, soit un OR = 130,4 (IC95% [70,0 ; 242,8] $p < 0,001$).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Résultats sur les critères de jugement secondaire hiérarchisés – Etude SURMOUNT-3

	Groupe Placebo N = 291	Groupe TZP N = 284
Pourcentage de patients ayant maintenu une réduction du poids ≥ 80 %		
% de patients ayant maintenu, à la semaine 72, ≥ 80 % de la réduction de poids atteinte pendant la période en ouvert de 12 semaines (%)	37,8	98,6
Odds Ratio	-	101,6
IC95%	-	39,2 ; 263,6
p-value pour le test de supériorité versus placebo		p < 0,001
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 10 %		
% de patients avec une réduction de poids ≥ 10 %	4,8	88,0
Odds Ratio	-	154,0
IC95%	-	78,9 ; 300,4
p-value pour le test de supériorité versus placebo	-	p < 0,001
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 15 %		
% de patients avec une réduction de poids ≥ 15 %	2,1	74,0
Odds Ratio	-	144,5
IC95%	-	62,7 ; 333,2
p-value pour le test de supériorité versus placebo	-	p < 0,001
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 20 %		
% de patients avec une réduction de poids ≥ 20 %	1,0	54,9
Odds Ratio	-	40,1 ; 347,7
IC95%	-	118,1
p-value pour le test de supériorité versus placebo	-	p < 0,001
Variation du tour de taille à S72 (en cm)		
Tour de taille moyen à la randomisation (ET)	109,6 (15,1)	109,2 (15,2)
Tour de taille moyen à la semaine 72 (ET)	109,1 (15,4)	93,2 (16,0)
Variation Moyenne (ET) par rapport à la randomisation (cm)	0,4 (7,27)	- 16,9 (10,2)
Variation moyenne des moindres carrés (erreur standard) par rapport à la randomisation	1,1 (0,6)	- 16,8 (0,6)
Différence de la moyenne des moindres carrés	-	- 17,9
IC95%	-	- 19,5 ; - 16,3
p-value pour le test de supériorité versus placebo	-	p < 0,001

3.2.4 Etude SURMOUNT-4 versus placebo

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance du tirzépate chez 670 patients adultes non diabétiques, en situation d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²), ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m²) avec au moins une comorbidité liée au poids.

L'étude comprenait une première période de 36 semaines en ouvert incluant une escalade de dose sur 20 semaines, une phase randomisée, en double aveugle, de 52 semaines puis un suivi ouvert de la tolérance de 4 semaines supplémentaires.

L'étude a débuté le 29 mars 2021 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 11 juillet 2023.

Traitements reçus

Un total de 670 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) en 2 groupes parallèles pour recevoir, par voie sous cutanée et une fois par semaine :

- Groupe TZP 10mg ou 15 mg : tirzépatide 10 mg ou 15 mg, (n=335)
- Groupe Placebo : placebo injectable (n=335)

Population de l'étude

Les patients étaient en moyenne âgés de 47,7 ans, avec 90 % de moins de 65 ans ; la majorité d'entre eux était des femmes (70,6 %).

A l'inclusion, les patients avaient un poids moyen de 107,3 kg, un IMC moyen de $38,4 \pm 6,6$ kg/m², et un tour de taille moyen de 115,2 cm. L'obésité était diagnostiquée en moyenne depuis $15,5 \pm 11,8$ ans. Concernant les comorbidités associées, 35,2 % des patients avaient de l'hypertension et 31,6 % avaient une dyslipidémie. A la semaine 36, les patients avaient un poids moyen de 85,2 kg, un IMC moyen de $30,5$ kg/m², et un tour de taille moyen de 97,5 cm.

Au total, 686 patients (87,6 %) ont eu recours à au moins un traitement concomitant pendant la période en ouvert. A l'inclusion, 261 (33,3 %) patients recevaient au moins un traitement anti-hypertenseur : les classes les plus utilisées étaient les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou un thiazide, et 169 (21,6 %) patients recevaient au moins un traitement hypolipémiant : une statine, un fibrate ou un autre agent hypolipémiant.

Dans le groupe placebo, 17,9 % (n=60) des patients, et 10,4 % (n=35) des patients des groupes TZP (10 et 15 mg) ont arrêté le traitement ; et 13,4 % (n=45) des patients du groupe placebo et 7,5 % (n=25) des patients des groupes TZP (10 mg, 15 mg) ont interrompu leur participation à l'étude.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du poids corporel (en %) entre la semaine 36 (randomisation) et la semaine 88, soit sur une période de 52 semaines, dans le groupe tirzépatide 10 mg ou le groupe tirzépatide 15 mg.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

Entre la semaine 36 (randomisation) et la semaine 88, soit sur une période de 52 semaines :

- Variation moyenne du poids ;
- Variation moyenne du tour de taille (cm) ;
- Pourcentage de patients, à 88 semaines, qui ont maintenu au moins 80 % de leur perte de poids obtenue pendant la période en ouvert de 36 semaines.

Entre la semaine 0 (inclusion) et la semaine 88 :

- Pourcentage de patients, à 88 semaines, atteignant une réduction du poids ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % et ≥ 20 %

Résultats sur le critère de jugement principal

Variation moyenne du poids entre la semaine 36 et la semaine 88 (en %)

Le tirzépate au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du poids entre la semaine 36 et la semaine 88. Dans le groupe placebo, le poids moyen a augmenté de 14,8 %, passant de 85,9 à 97,0 kg ; dans le groupe tirzépate, le poids moyen a diminué de -6,7 %, passant de 84,5 à 79,4 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -21,4 (IC95 % [-22,9 ; - 20,0], $p < 0,001$).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Les résultats sont présentés dans le tableau 6 :

Tableau 6 : Résultats sur les critères de jugement secondaires – Etude SURMOUNT-4

	Groupe Placebo N = 273	Groupe TZP N = 299
Données disponibles à la randomisation (semaine 36)	329	332
Variation moyenne du poids entre la semaine 36 et la semaine 88 (kg)		
Poids moyen à la randomisation (ET)	85,9 (22,4)	84,5 (19,6)
Poids moyen à la semaine 88 (ET)	97,2 (23,9)	78,9 (19,5)
Variation moyenne (ET) du poids à S88 (kg)	14,5 (9,6)	- 6,6 (8,6)
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	11,9 (0,4)	- 5,7 (0,4)
Différence de la moyenne des moindres carrés	-	- 17,6
IC95%	-	(- 18,8 ; - 16,4)
p-value pour le test de supériorité versus placebo	-	< 0,001
Variation du tour de taille entre la semaine 36 et la semaine 88 (cm)		
Tour de taille moyen à la randomisation (ET)	98,2 (16,1)	96,7 (13,9)
Tour de taille moyen à la semaine 88 (ET)	105,8 (17,1)	92,2 (14,7)
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	8,3 (0,4)	- 4,6 (0,4)
Différence de la moyenne des moindres carrés	-	- 12,9
IC95%	-	(- 14,1 ; - 11,7)
p-value pour le test de supériorité versus placebo	-	< 0,001
Pourcentage de patients ayant maintenu une réduction du poids de ≥ 80 %		
% de patients ayant maintenu, à la semaine 88, ≥ 80 % de la réduction de poids atteinte pendant la période de lead-in de 36 semaines (%)	13,5	93,4
Odds Ratio	-	95,9
IC95%	-	(54,7 ; 168,1)
p-value pour le test de supériorité versus placebo	-	$p < 0,001$
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 5 %		
% de patients avec une réduction de poids ≥ 5 % ^b	69,0	98,5
Odds Ratio	-	47,3
IC95%	-	(18,3 ; 122)

p-value pour le test de supériorité versus placebo	-	p < 0,001
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 10 %		
% de patients avec une réduction de poids ≥ 10 %	44,4	94,0
Odds Ratio	-	71,5
IC95%	-	(34,5 ; 148,4)
p-value pour le test de supériorité versus placebo	-	p < 0,001
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 15 %		
% de patients avec une réduction de poids ≥ 15 %	24,0	87,1
Odds Ratio	-	80,0
IC95% ^c	-	(42,1 ; 152,1)
p-value pour le test de supériorité versus placebo	-	p < 0,001
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 20 %		
% de patients avec une réduction de poids ≥ 20 %	11,6	72,6
Odds Ratio	-	140,8
IC95%	-	(66,1 ; 300,3)
p-value pour le test de supériorité versus placebo	-	p < 0,001

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SURMOUNT-1 à l'aide du questionnaire SF-36v2²⁰ et précisément le sous score relatif au fonctionnement physique, en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé. L'augmentation moyenne du score a été de 1,7 points pour le groupe placebo, passant de 49,7 à 51,4, et de 4,0 points pour les groupes tirzépatide 10 mg et 15 mg regroupés, passant de 49,6 à 53,6. La différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo a été de 2,3 (IC95% [1,6 ; 2,9], p < 0,001).

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études SURMOUNT 2, 3 et 4 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : SF-36 et IWQOL-Lite-CT. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Données issues des études cliniques

Pour chaque étude, la durée moyenne d'exposition au traitement était similaire entre les groupes TZP et placebo et variait pour les groupes TZP entre 63,8 et 82 semaines.

La fréquence des événements indésirables (EI) rapportés était supérieure dans les groupes TZP par rapport aux groupes placebo dans les études SURMOUNT-1 et 3 (entre 78,9 % et 81,8 % dans l'étude SURMOUNT-1 vs 72,0 % et 87,1 % vs 76,7 % dans l'étude SURMOUNT-3) et similaire dans les études

²⁰ Ce questionnaire évalue 8 domaines répartis en 36 items et chaque item est évalué sur une échelle de Likert en 3, 5 ou 6 points : la capacité fonctionnelle physique, l'état général, la vitalité, le rôle – aspect physique, la douleur corporelle, la capacité fonctionnelle sociale, le rôle émotionnel et la santé mentale. Le domaine du fonctionnement physique évalue les limitations dues à la santé au moment de l'évaluation tandis que les autres domaines évaluent le fonctionnement au cours de la semaine écoulée. Chaque domaine est noté individuellement et les résultats des 8 domaines sont ensuite regroupés en deux scores de synthèse des composantes de la santé : un score concernant la composante physique et un score concernant la composante mentale. Des scores élevés correspondent à un meilleur état de santé.

SURMOUNT-2 et 4 (de 71,4 % et 77,6 % dans l'étude SURMOUNT-2 vs 75,9 % et 60,3 % vs 55,8 % dans l'étude SURMOUNT-4). A noter que pendant la phase en ouvert (TZP à la dose maximale tolérée) de l'étude SURMOUNT-4, 81,0 % des patients ont rapporté moins un EI.

Dans les quatre études, la majorité des EI dans les groupes TZP étaient d'intensité légère à modérée. Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement à la suite d'un EI était plus important dans les groupes traités par TZP par rapport aux patients du groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI grave était similaire entre les groupes TZP et les groupes placebo et était comprise entre 2,0 % et 6,9 % (population non diabétique) et 5,8 % et 8,7 % (population diabétique).

Les événements indésirables survenus ou aggravés au cours du traitement les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par TZP étaient de nature gastro-intestinale (nausée, diarrhée, vomissement). Ils étaient plus fréquents dans les groupes TZP (entre 45,5 % et 72,8 %) par rapport au placebo (entre 28,3 % et 32,5 %). Ces événements étaient majoritairement d'intensité légère ou modérée.

Les autres EI les plus fréquemment rapportés étaient des désordres généraux et anomalies au site d'administration (entre 16,7 % et 20,3 % pour les groupes TZP vs entre 8,9 % et 11,0 % pour le groupe placebo) et infections et infestations (entre 29,4 % et 41,8 % pour les groupes TZP vs 36,1 % et 50,0 % pour le groupe placebo).

Au total, 12/3141 (0,38%) patients traités par TZP et 6/1585 (0,37%) patients du groupe placebo sont décédés au cours des 4 études. L'un des décès survenus chez les patients ayant reçu TZP a été considéré par les investigateurs comme relié au traitement : une insuffisance hépatique dans l'étude SURMOUNT-1.

Dans l'étude SURMOUNT-1, 30 patients (1,2 %) ont rapporté une hypoglycémie < 54 mg/dL ou au moins un épisode d'hypoglycémie sévère. La survenue d'hypoglycémies a été plus élevée dans les groupes TZP (entre 1,4 % et 1,6 %) que dans le groupe placebo (0,2 %). Il n'y a pas eu de cas d'hypoglycémies sévères dans les autres études.

Dans l'étude SURMOUNT-2 chez les patients diabétiques, 14,3 % des patients du groupe placebo, et 1,5 % des patients du groupe tirzépatide ont rapporté des hyperglycémies.

Le comité indépendant d'adjudication a confirmé la survenue de 5 pancréatites aiguës chez des patients traités par TZP et 3 chez des patients du groupe placebo au cours des 4 études.

Concernant les EI sévères ou graves de trouble dépressif majeur, d'idées ou de comportement suicidaires, 6 patients, appartenant à l'un des groupes TZP et un patient appartenant au groupe placebo, en ont rapporté au moins un et un des cas a été considéré comme relié au traitement par TZP.

Au total, 51 patients ont rapporté des tumeurs, dont 32 patients des tumeurs graves (16 dans le groupe placebo et 16 dans les groupes TZP). Deux cas de tumeur thyroïdienne (cancer papillaire de la thyroïde) ont été rapportés sous TZP (ces événements n'ont pas été reliés au traitement par les investigateurs). Aucun cas de carcinome médullaire de la thyroïde n'a été rapporté. Un seul cancer du pancréas dans le groupe placebo a été rapporté.

Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Dans 9 études de phase 3 terminées, 7 702 patients ont été exposés au tirzépatide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémisants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux, incluant des nausées (très fréquent), des diarrhées (très fréquent), des constipations (fréquent) et des vomissements (fréquent). En général, ces effets étaient

principalement d'intensité légère à modérée et survenaient plus fréquemment pendant l'escalade de dose puis diminuaient au fil du temps. »

Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de MOUNJARO (tirzépatide) (version 2.1, 11/12/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Cancer médullaire de la thyroïde Cancer du pancréas Complications de la rétinopathie diabétique
Informations manquantes	Exposition pendant la grossesse et l'allaitement

3.4 Comparaisons indirectes

Deux comparaisons indirectes, non publiées, ont été réalisées afin de comparer l'efficacité et la tolérance de tirzépatide par rapport au sémaglutide dans la prise en charge du surpoids et de l'obésité de l'adulte, sur la base des études randomisées avec :

- tirzépatide (SURMOUNT-1) versus sémaglutide (STEP-1).
- tirzépatide (SURMOUNT-2) versus sémaglutide (STEP-2) chez les patients diabétiques.

3.4.1 Comparaison des études SURMOUNT-1 et STEP-1

Traitements reçus

Les patients de l'étude SURMOUNT-1 recevaient du tirzépatide aux dosages de 5 mg, 10 mg et 15 mg ou un placebo. Les patients de l'étude STEP-1 recevaient du sémaglutide au dosage 2,4 mg ou un placebo.

Population de l'étude

Au total, 1896 patients de l'étude SURMOUNT-1 et 1306 patients de l'étude STEP-1 ont été comparés selon une approche de méta-analyse par paire de Bucher.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. L'âge moyen des patients était de 45 ans. La majorité d'entre eux était des femmes (70 %). Les patients avaient un poids moyen de 105 kg, un IMC moyen de 38 kg/m² et un tour de taille moyen de 114 cm.

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux évalués étaient les mêmes que dans les études respectives, à savoir la variation moyenne du poids en kg et en pourcentage et le pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 5 %.

Résultats sur le critère de jugement principal

Les résultats suggèrent une efficacité plus importante du tirzépatide aux dosages 10 et 15 mg versus sémaglutide 2,4 mg. Cependant, les différences estimées sont très faibles et de pertinence clinique

discutable. De plus, la méthode suppose l'absence d'interaction (donc un effet du traitement identique quelles que soient les caractéristiques des inclus).

Variable	Mesure	Tirzépatide versus Sémaglutide 2,4 mg		
		Tirzépatide 5 mg	Tirzépatide 10 mg	Tirzépatide 15 mg
Variation moyenne du poids, kg	Différence moyenne	0,90 (-0,63 ; 2,43)	-5,10 (-6,63 ; -3,57)	-6,50 (-8,03 ; -4,97)
Variation moyenne du poids, %	Différence moyenne	0,92 (-0,44 ; 2,28)	-4,48 (-5,88 ; -3,08)	-5,68 (-7,08 ; -4,28)
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 5 %	OR	0,88 (0,57 ; 1,34)	2,67 (1,57 ; 4,54)	2,76 (1,61 ; 4,73)

Les résultats sur la tolérance ne sont pas présentés, compte tenu des limites méthodologiques.

3.4.2 Comparaison des études SURMOUNT-2 et STEP-2 chez les patients diabétiques

Traitements reçus

Les patients de l'étude SURMOUNT-2 recevaient du tirzépatide aux dosages 10 mg et 15 mg ou un placebo. Les patients de l'étude STEP-2 recevaient du sémaglutide au dosage 2,4 mg ou un placebo.

Population de l'étude

Au total, 938 patients de l'étude SURMOUNT-2 et 807 patients de l'étude STEP-2 ont été comparés selon une même approche de méta-analyse par paire de Bucher.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. L'âge moyen des patients était de 55 ans. Il y avait autant d'hommes que de femmes inclus. Les patients avaient un poids moyen de 100 kg, un IMC moyen de 36 kg/m² et un tour de taille de 115 cm. Les patients étaient diabétiques avec une HbA1c moyenne de 8 %.

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux évalués étaient les mêmes que dans les études respectives, à savoir la variation moyenne du poids en kg ou en pourcentage et le pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids ≥ 5 %.

Résultats sur le critère de jugement principal

Les résultats suggèrent une efficacité plus importante du tirzépatide aux dosages 10 et 15 mg versus sémaglutide 2,4 mg. Cependant, ces différences sont très faibles et de pertinence clinique discutable, supposant de plus un effet identique quel que soit le profil de sujet inclus.

Variable	Mesure	Tirzépatide versus Sémaglutide 2,4 mg	
		Tirzépatide 10 mg	Tirzépatide 15 mg
Variation moyenne du poids, kg	Différence moyenne	-2,80 (-4,56 ; -1.04)	-4,90 (-6,62 ; -3,18)
Variation moyenne du poids, %	Différence moyenne	-2,53 (-4,20 ; -0,86)	-4.83 (-6,50 ; -3,16)

Variable	Mesure	Tirzépatide versus Sémaglutide 2,4 mg	
		Tirzépatide 10 mg	Tirzépatide 15 mg
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du poids $\geq 5\%$	OR	1,36 (0,82 ; 2,24)	1,96 (1,17 ; 3,31)

Les résultats sur la tolérance ne sont pas présentés, compte tenu des limites méthodologiques.

3.5 Modification du parcours de soins

MOUNJARO (tirzépatide) s'administre une fois par semaine, par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras, à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte, adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement de l'obésité		
SURMOUNT-5	Etude de phase 3, contrôlée versus sémaglutide, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la tolérance de TZP chez les adultes en situation d'obésité ou de surpoids avec comorbidités	2025
SURMOUNT-ADOLESCENTS	Etude de phase 3, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, évaluant l'effet de TZP chez des adolescents à partir de l'âge de 12 ans en situation d'obésité ou de surpoids avec comorbidité.	2026
SURMOUNT-MAINTAIN	Étude de phase 3, contrôlée versus placebo, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de TZP à raison de 5 mg et/ou de la dose maximale tolérée pour le maintien de la réduction du poids corporel chez les patients souffrant d'obésité ou de surpoids avec comorbidités liées au poids.	2026
SURMOUNT-MMO	Etude de phase 3, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, évaluant l'effet de TZP sur la réduction de la morbidité et de la mortalité à long terme chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité (avec ou sans facteur de risque cardio-vasculaire).	2027

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le diabète de type 2 (SURPASS-SWITCH, SURPASS-CVOT qui évalue le bénéfice cardio-vasculaire versus sémaglutide chez des patients à haut risque cardiovasculaire, SURPASS-EARLY), dans l'apnée obstructive du sommeil (phase 3, SURMOUNT-OSA), dans le traitement de la stéatose hépatique (phase 2, SYNERGY-NASH), dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (phase 3, SUMMIT).

4. Discussion

Au total, MOUNJARO (tirzépate) aux doses de 10 mg et 15 mg, a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans quatre études randomisées, en double aveugle (SURMOUNT 1 à 4) réalisées chez 4 729 patients adultes, en situation d'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou de surpoids ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$), associée à au moins une comorbidité et, dans une étude, à un diabète de type 2, sur le critère de jugement principal :

- variation relative moyenne du poids (%) et pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids $\geq 5 \%$ à 72 semaines pour 3 études,
- variation relative moyenne du poids (%) à 52 semaines pour une étude.

Dans l'étude SURMOUNT-1 versus placebo

Le tirzépate au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du poids à la semaine 72 :

- dans le groupe placebo, le poids moyen a diminué de -2,4 %, passant de 104,8 à 102,4 kg,
- dans le groupe tirzépate 10 mg, le poids moyen a diminué de -21,4 %, passant de 105,9 à 82,6 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -18,9 % (IC 95 % [-20,0 ; -17,8], $p < 0,001$)
- dans le groupe tirzépate 15 mg, le poids moyen a diminué de -22,5 %, passant de 105,5 à 81,2 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -20,1 % (IC 95 % [-21,1 ; -19,0], $p < 0,001$)

Le tirzépate au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids $\geq 5 \%$ après 72 semaines de traitement, avec 27,9 % des patients du groupe placebo, 96,2 % des patients du groupe tirzépate 10 mg, soit un OR versus placebo = 73,6 IC95% [47,0 ; 115,4] $p < 0,001$ et 96,3 % des patients du groupe tirzépate 15 mg, soit un OR versus placebo de 75,5 (IC 95 % [47,9 ; 119,0], $p < 0,001$).

Dans l'étude SURMOUNT-2 versus placebo chez des patients diabétiques

Le tirzépate au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du poids à la semaine 72 :

- dans le groupe placebo, le poids moyen a diminué de -3,3 %, passant de 101,7 à 97,5 kg,
- dans le groupe tirzépate 10 mg, le poids moyen a diminué de -13,4 %, passant de 101,1 à 87,3 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -10,1 % (IC 95 % [-11,5 ; -8,8], $p < 0,001$)
- dans le groupe tirzépate 15 mg, le poids moyen a diminué de -15,7 %, passant de 99,5 à 85,1 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -12,4 % (IC 95 % [-13,7 ; -11,0], $p < 0,001$)

Le tirzépate au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids $\geq 5 \%$ après 72 semaines de traitement : 30,6 % des patients du groupe placebo, 81,6 % des patients du groupe tirzépate 10 mg, soit un OR versus placebo = 10,8, IC95% [7,3 ; 15,8] $p < 0,001$ et 86,4 % des patients du groupe tirzépate 15 mg, soit un OR versus placebo = 15,3 (IC 95 % [10,1 ; 23,1], $p < 0,001$).

Dans l'étude SURMOUNT-3, versus placebo, après un programme hygiéno-diététique intensif

Le tirzépate aux dosages de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du poids à la semaine 72. Dans le groupe placebo le poids moyen a augmenté de 3,3 %, passant de 101,3 à 105,1 kg, et dans le groupe tirzépate 10 et 15 mg, le poids moyen a diminué de -21 kg, passant de 102,3 à 80,5 kg soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -24,5 (IC95 % [-26,1 ; -22,8], $p < 0,001$).

Le tirzépate aux dosages de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant atteint une réduction de poids ≥ 5 % après 72 semaines de traitement, avec 10,7 % des patients du groupe placebo versus 94,4 % des patients du groupe tirzépate 10 mg, soit un OR vers placebo = 130,4 (IC95% [70,0 ; 242,8] $p < 0,001$).

Dans l'étude SURMOUNT-4 versus placebo

Le tirzépate au dosage de 10 mg ou de 15 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du poids entre la semaine 36 et la semaine 88. Dans le groupe placebo, le poids moyen a augmenté de 14,8 %, passant de 85,9 à 97,0 kg ; dans le groupe tirzépate, le poids moyen a diminué de -6,7 %, passant de 84,5 à 79,4 kg, soit une différence de la moyenne par la méthode des moindres carrés versus placebo de -21,4 (IC95 % [-22,9 ; -20,0], $p < 0,001$).

Le profil de tolérance du tirzépate est essentiellement caractérisé par la survenue de troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements), caractéristique des analogues du GLP-1, principalement d'intensité légère ou modérée. Au total, 12/3141 (0,38%) patients traités par TZP et 6/1585 (0,37%) patients du groupe placebo sont décédés au cours des 4 études. Un des décès survenus chez les patients ayant reçu TZP était une insuffisance hépatique dans l'étude SURMOUNT-1. La survenue d'hypoglycémies a été plus élevée dans les groupes TZP (entre 1,4 % et 1,6 %) que dans le groupe placebo (0,2 %). Il a été rapporté 5 pancréatites aiguës chez des patients traités par TZP et 3 chez des patients du groupe placebo au cours des 4 études. Des cas de trouble dépressif majeur, d'idées ou de comportement suicidaire ont été constaté au cours des études.

Cependant, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Le recul d'utilisation avec MOUNJARO est limité à 1,5 ans dans les études,
- Les études reposent sur des méthodologies complexes, avec des groupes multiples, des co-critères de jugement principaux, deux estimands, et de nombreux critères de jugement secondaires clés, regroupant ou non les doses de tirzépate selon les critères de jugement dans une même étude.
- Les pourcentages d'arrêts de traitement à l'étude étaient importants, pouvant aller jusqu'à 25 % dans les groupes placebo, et jusqu'à 16 % dans les groupes tirzépate, sans que ces arrêts soient bien documentés.
- Les données d'efficacité sont fondées uniquement sur des critères intermédiaires et non sur des critères cliniques de morbidité ou de variation d'IMC, cliniquement pertinents.
- L'absence de donnée permettant de quantifier l'impact de MOUNJARO (tirzépate) sur la morbi-mortalité cardiovasculaire liée à l'obésité : aucune mesure sur le retentissement morbide de l'obésité en dehors de 2 facteurs cardiométaboliques évalués en tant que critères secondaires hiérarchisés : la pression artérielle systolique et le tour de taille. Une étude est en cours pour évaluer l'effet du tirzépate sur la réduction de la morbi-mortalité à long terme chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité, avec ou sans facteur de risque cardio-vasculaire (résultats prévus pour 2027).

- La qualité de vie était incluse dans l'analyse hiérarchique uniquement dans l'étude SUR-MOUNT-1, sur le score fonctionnel du questionnaire SF-36 ; dans les autres études, la qualité de vie était exploratoire
- L'absence de donnée permettant d'évaluer les conséquences de l'arrêt du traitement sur l'évolution des paramètres métaboliques et des comorbidités.
- L'application des programmes diététiques et d'exercice reste peu décrite dans les essais cliniques ; le schéma en double aveugle suggère leur application identique même si on peut s'interroger sur une éventuelle interaction avec les effets du tirzépate (baisse de poids ou survenue d'effets indésirables digestifs) et sur le respect de ces mesures par les patients.
- Des incertitudes sur la tolérance au long cours du tirzépate, liées notamment à sa composante analogue du GIP. Les risques importants potentiels identifiés dans le cadre du PGR sont : cancer médullaire de la thyroïde, cancer du pancréas, complications de la rétinopathie diabétique.

Compte tenu du développement concomitant de MOUNJARO (tirzépate) et WEGOVY (sémaglutide), le laboratoire a fourni 2 comparaisons indirectes versus sémaglutide. Ces comparaisons indirectes soulèvent les limites suivantes :

- une faible taille d'effet,
- une approche de Bucher ignorant les différences entre les essais, qu'il s'agisse de données mesurables des caractéristiques patient (comme le sexe ou l'âge), ou non sur les sites d'inclusion pouvant interférer avec les prises en charge (selon les pays), alors qu'une comparaison dite « ajustée par appariement » était possible,
- un suivi de durées différentes, supposant ipso facto une absence de prise de poids après 68 semaines,
- un suivi et donc des données sur l'efficacité de qualité différente selon les essais (avec moins de 10% de données manquantes globalement dans l'étude STEP-1 par exemple, versus près de 20% dans l'autre), pouvant impacter les estimations fournies et des résultats différents sur l'estimand le plus proche a priori d'une Treatment policy du critère de jugement (notamment sur la perte de poids prise en continu, ou selon un seuil fixé à 5, 10 ou 15%) et traduisant un bénéfice inconstant et de faible taille (au mieux avec un gain de poids supplémentaire de 4 à 5%), bien qu'incertain (lié aux limites précédentes).

Une étude de phase III randomisée versus le sémaglutide est actuellement en cours (résultats disponibles en 2025).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire de MOUNJARO (tirzépate) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie, n'est à ce jour pas démontré.

On ne dispose pas de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle recommandée par la HAS et du besoin médical dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, MOUNJARO (tirzépate) est un traitement de seconde intention, en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), en association à un régime hypocalorique et à une activité physique, à réserver uniquement aux patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, population la plus à risque de complications liées à l'obésité.

En l'absence de donnée comparative robuste versus les autres analogues du GLP-1 indiqués dans l'obésité, WEGOVY (sémaglutide) ou SAXENDA (liraglutide), MOUNJARO (tirzépate) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules.

La Commission recommande que le tirzépate (MOUNJARO) ne soit prescrit qu'après avis d'un spécialiste dans la prise en charge de l'obésité.

Il est nécessaire d'évaluer l'efficacité du traitement au bout de 6 mois, et d'envisager un éventuel arrêt, notamment en cas de perte de poids inférieure à 5 %.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- L'obésité est une pathologie chronique aux complications potentiellement graves avec notamment une augmentation du risque cardiovasculaire, d'hypertension artérielle, d'hyperlipidémie et de diabète de type 2.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative et symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré compte tenu du fait que les données d'efficacité concernant MOUNJARO (tirzépate) ne sont fondées que sur des critères intermédiaires.
- Il s'agit d'un traitement de seconde intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie : le fardeau de l'obésité, à travers ses complications morbides, ses conséquences sociales et l'altération de la qualité de vie qu'elle induit, représente un fardeau de santé publique important.

- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié, compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré du tirzépate sur la morbi-mortalité,
 - de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur le parcours de soins et de vie, et l'organisation des soins en termes de recours à la chirurgie par exemple,

MOUNJARO (tirzépate) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MOUNJARO (tirzépate) est :

- **important uniquement en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m², en cas d'échec d'une prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois),**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable de l'inscription de MOUNJARO (tirzépate) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM,**
- **défavorable à l'inscription de MOUNJARO (tirzépate) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du tirzépate par rapport au placebo sur des critères de perte de poids dans 4 études cliniques de phase III :
 - avec une variation moyenne de perte de poids après 72 semaines de traitement (co-critère de jugement principal), d'environ 3 % dans les groupes placebo, de -13 à -24 % dans les groupes tirzépate selon les doses et les études,
 - avec un pourcentage de patients ayant obtenu une réduction du poids corporel > 5 % après 72 semaines de traitement (co-critère de jugement principal) de 11 % à 30 % dans les groupes placebo et d'environ 95 % dans les groupes tirzépate tous dosages confondus dans les études SURMOUNT 1 à 3,
 - avec une variation moyenne de poids entre la semaine 36 et 88, allant de +14 % dans le groupe placebo à - 6 % dans le groupe tirzépate tous dosages dans l'étude SURMOUNT-4,
- de l'absence de donnée démontrant un bénéfice clinique de MOUNJARO (tirzépate) sur des critères cliniquement pertinents tels que la morbi-mortalité cardiovasculaire,

- du profil de tolérance du tirzépate qui apparaît favorable avec le recul limité des essais cliniques, caractérisé par des événements gastro-intestinaux, comme les analogues du GLP-1,
- des incertitudes sur la tolérance du tirzépate au long terme, en lien notamment avec sa composante agoniste des récepteurs GIP, la surveillance de la survenue de cancers médullaires ou pancréatiques, de complications de la rétinopathie diabétique,
- des comparaisons indirectes de faible niveau de preuve, ne permettant pas de situer MOUNJARO (tirzépate) par rapport au sémaglutide (WEGOVY) et de l'absence de donnée comparative versus SAXENDA (liraglutide),

la Commission de la Transparence considère, qu'en l'état actuel du dossier, MOUNJARO (tirzépate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5\%$ de perte de poids à six mois) et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.

5.5 Population cible

La population cible de MOUNJARO (tirzépate) correspond aux patients adultes ayant un IMC initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, en situation d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite.

D'après l'INSEE, au 1er janvier 2024, il y a 52 445 157 français âgés de plus de 19 ans²¹. La prévalence de l'obésité sévère et morbide dans la population des 18-74 ans (c'est-à-dire avec un IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) est de 4 à 5 %²². Les recommandations de la HAS de juin 2022⁸ précisent que la prévalence des patients atteignant les critères de succès en termes de perte de poids est de 20 % à 50 %. En l'absence de définition consensuelle de l'échec d'une prise en charge, la HAS propose de retenir la définition quantitative de l'échec suivante : perte à un an de moins de 5 % de poids ou absence de son maintien, et d'y ajouter les éléments suivants : poursuite de la prise de poids, incapacité à modifier durablement ses comportements, absence de maintien du poids perdu ou aggravation des complications associées à l'obésité.

Compte tenu de ces éléments, la population cible de MOUNJARO (tirzépate) est estimée entre 1 050 000 et 2 100 000 patients.

La population cible est estimée entre 1 050 000 et 2 100 000 patients.

5.6 Demande de données

Compte tenu des incertitudes sur les bénéfices de MOUNJARO (tirzépate) en termes de morbi-mortalité, la Commission réévaluera cette spécialité à la lumière des résultats de l'étude SURMOUNT-MMO évaluant l'effet de tirzépate sur la réduction la morbidité et de la mortalité à long terme chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité avec ou sans facteur de risque cardio-vasculaire (résultats disponibles en 2027, et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 4 ans à compter de la date du présent avis.

²¹ Insee - Population par sexe et groupe d'âges en 2024 : effectifs - <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>

²² Organisation mondiale de la santé. Obésité et surpoids [En ligne]. Genève : OMS ; 2024. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Afin de garantir un bon usage de MOUNJARO (tirzépate), la Commission propose que la prescription initiale soit réservée aux professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité des niveaux de recours 2 et 3, à savoir :

- Le médecin spécialiste de l'obésité (médecin nutritionniste) et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité en lien avec les établissements de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisés en « gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition »,
- Les centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU).

La Commission recommande le **statut de médicament d'exception** pour MOUNJARO (tirzépate) dans cette indication.